

**PAPEL DA PROTEINÚRIA NA DOENÇA RENAL CRÓNICA:  
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E ABORDAGEM  
TERAPÊUTICA**

Élia Rodrigues Cipriano

Dissertação/Artigo de Revisão Bibliográfica realizada no âmbito do  
Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Dr. Jorge Malheiro

Ano letivo 2013/2014

**Papel da Proteinúria na Doença Renal Crónica: Mecanismos Fisiopatológicos e  
Abordagem Terapêutica**

Élia Rodrigues Cipriano

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313, Porto

eliacipriano90@gmail.com

## **Resumo**

**Introdução:** A proteinúria é, em muitos casos, um sinal de doença renal crônica, embora mantenha com esta uma relação complexa, estando muitas vezes associada à sua progressão e à presença de hipertensão arterial. Existem três mecanismos principais responsáveis pelo desenvolvimento de proteinúria patológica: glomerular, tubular e resultante do excesso de produção de proteínas. Vários mecanismos fisiopatológicos que tentam explicar a toxicidade renal da proteinúria têm sido apresentados, embora não estejam bem definidos, na medida em que a proteinúria é um marcador de progressão de doença renal. Com o intuito de diminuir a proteinúria e controlar a hipertensão arterial, existem múltiplas estratégias de tratamento.

**Objetivos:** Avaliar quais os mecanismos de progressão de doença renal crônica envolvendo a proteinúria; fazer uma breve revisão da proteinúria como marcador de risco na progressão para doença renal crônica e da terapêutica atualmente usada para o tratamento dos doentes com proteinúria, com especial atenção ao uso de fármacos anti-hipertensores.

**Desenvolvimento:** Através de pesquisa na base de dados *PubMed* de artigos de investigação primária e secundária, escritos em inglês retrospectivamente nos últimos 10 anos, sendo posteriormente selecionados. Foram usadas as palavras-chave apresentadas em seguida.

**Conclusão:** A proteinúria é um marcador de progressão de doença renal crônica estabelecida, estando a sua fisiopatologia muitas vezes associada a fibrose intersticial. Deste modo, pode-se considerar que a proteinúria e a doença renal crônica partilham uma relação bidirecional, em que a proteinúria resulta tanto de doença renal como pode induzir progressão da lesão renal. O tratamento com anti-hipertensores que visa diminuir a proteinúria tem-se revelado renoprotetor, tanto através de mecanismos hemodinâmicos como através de outras vias envolvidas na fisiopatologia de progressão de doença renal crônica. Ultimamente tem surgido novas estratégias de tratamento promissoras, mas que necessitam de maior investigação antes da sua aplicação à prática clínica.

## **Palavras-Chave**

“proteinúria” “doença renal crônica” “fisiopatologia” “progressão” “monitorização”  
“terapêutica”

## ***Abstract***

**Introduction:** Proteinuria is in many cases a signal of chronic kidney disease, with a complex role and is associated with high blood pressure. There are three major mechanisms responsible for the development of pathological proteinuria: glomerular, tubular and overload proteinuria. Multiple pathophysiological mechanisms that attempt to explain the renal toxicity of proteinuria have been presented in literature, although not well defined yet, because proteinuria is a marker of progression of renal disease. In order to reduce proteinuria and control blood pressure, there are multiple treatment strategies.

**Objectives:** To evaluate the mechanisms of chronic kidney disease progression involving the proteinuria; to make a brief review of proteinuria as a marker of risk of progression to chronic kidney disease and of the therapy currently used for the treatment of proteinuria, with special attention to the use of antihypertensive drugs.

**Development:** Research of the *PubMed* database of articles of primary and secondary research, including meta-analyses, written in English retrospectively in the past 10 years, being subsequently selected some articles. The keywords used are shown below.

**Conclusion:** Proteinuria is a marker of progression of an established chronic kidney disease, and its pathophysiology is often associated with interstitial fibrosis. Thus, it can be considered that proteinuria and chronic kidney disease share a bidirectional relationship, in which proteinuria result from both kidney disease and can induce progression of renal injury. Treatment with antihypertensive drugs aimed at reducing proteinuria has proved to be renoprotective, through hemodynamic mechanisms or through other mechanisms involved in the pathophysiology of chronic kidney disease progression. Recently, promising new treatment strategies have emerged, although further investigation is needed before they can be used in the clinical practice.

## ***Key Words***

*“proteinuria” “chronic kidney disease” “pathophysiology” “progression” “management” “therapeutic”*

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Jorge Malheiro pela disponibilidade e orientação ao longo deste trabalho.

Aos meus pais e irmão, por toda a força e motivação.

Ao Bruno, pelo apoio incondicional.

# Índice

Lista de abreviaturas .....	vi
Lista de figuras .....	vii
Lista de tabelas .....	vii
Introdução .....	1
1. Definição de proteinúria.....	1
2. Doença renal crónica.....	1
3. Como é avaliada a proteinúria na doença renal crónica? .....	2
Desenvolvimento.....	3
1. Nefropatia e proteinúria: uma relação bidirecional .....	3
1.1. Alteração da barreira de filtração glomerular.....	3
1.2. Alteração na reabsorção tubular da albumina .....	4
1.3. Mecanismos de lesão renal associados à proteinúria.....	5
1.3.1. Proteinúria glomerular.....	5
1.3.2. Lesão tubulointersticial .....	6
2. Proteinúria como fator de risco de progressão da DRC .....	10
3. Abordagem terapêutica .....	12
3.1. Anti-hipertensores: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs), antagonistas canais de cálcio, antagonistas da aldosterona .....	12
3.2. Restrição de sódio e uso de diuréticos.....	16
3.3. Vitamina D (paricalcitol e calcitriol).....	17
Conclusões .....	19
Referências Bibliográficas .....	21

## Lista de abreviaturas

**24h:** 24 horas

**ACD:** antagonistas de canais de cálcio dihidropiridínicos

**ACND:** antagonistas dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos

**ARAs:** antagonistas dos recetores da angiotensina II

**BFG:** barreira de filtração glomerular

**DM:** diabetes *mellitus*

**DM1:** diabetes *mellitus* do tipo 1

**DM2:** diabetes *mellitus* do tipo 2

**DRC:** doença renal crónica

**DRCE5:** doença renal crónica estágio 5

**ESH/ESC:** *European Society of Hipertension/European Society of Cardiology*

**HR:** *hazard ratio*

**HTA:** hipertensão arterial

**IC:** intervalo de confiança

**IECAs:** inibidores da enzima de conversão da angiotensina

**LTI:** lesão tubulointersticial

**MBG:** membrana basal glomerular

**MCP-1:** *monocyte chemoattractant protein-1*

**NF- $\kappa$ B:** *nuclear factor kappa B*

**NKF:** *National Kidney Foudation*

**PPAR $\gamma$ :** *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*

**RA/C:** razão albumina/creatinina

**RANTES:** *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*

**RP/C:** razão proteína/creatinina

**SRAA:** sistema Renina Angiotensina Aldosterona

**TA:** tensão arterial

**TEM:** transição epitélio-mesenquimatosa

**TFG:** taxa de filtração glomerular

**TGF- $\beta$ :** *transforming grow factor  $\beta$*

**TGF- $\beta$ -1:** *transforming grow factor  $\beta$ -1*

## Lista de figuras

**Figura 1:** Esquematização dos mecanismos de progressão de DRC a partir de proteinúria de etiologia glomerular.....9

**Figura 2:** *Hazard Ratio* para DRE5 associada à taxa de excreção de albumina na urina.....10

## Lista de tabelas

**Tabela 1:** Estadiamento da DRC, segundo a TFG.....1

**Tabela 2:** Relação entre categorias de albuminúria e proteinúria.....2



# Introdução

## 1. Definição de proteinúria

Proteinúria refere-se à presença de qualquer tipo de proteína na urina em quantidades superiores às da excreção proteica normal (1). Uma excreção proteica inferior a 150 mg/dia é considerada fisiológica, sendo em média 80 mg/dia e inferior a 30 mg/dia de albumina. As proteínas implicadas na proteinúria, dependendo da sua origem, podem ser: filtradas através do plasma, como a albumina, sendo esta a mais implicada, imunoglobulinas, proteínas de cadeias leves, ou secretadas pelos túbulos renais e trato urinário (2). A prevalência de proteinúria aumenta com a idade e é mais comum em pessoas com Hipertensão Arterial (HTA) e Diabetes *Mellitus* (DM).

A diferenciação entre albuminúria e proteinúria é importante na avaliação de proteinúria, nomeadamente da sua etiologia, contudo, em termos gerais e de prognóstico em relação à doença renal crónica (DRC), a albuminúria pode ser referida apenas como proteinúria (1). A discussão sobre a distinção entre albuminúria e proteinúria pode ser ampla e complexa, e não será abordada. O papel da albuminúria está muito estudado na DRC no contexto de DM, enquanto o seu papel na DRC não diabética não está tão bem esclarecido (3, 4).

## 2. Doença renal crónica

A DRC é definida por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ou por evidência de lesão renal, através da presença de proteinúria ou outros indicadores, por exemplo hematuria, por um período superior a 3 meses, com implicações clínicas (1). A DRC pode resultar de mecanismos fisiopatológicos que afetam os compartimentos glomerular, tubular, vascular e/ou intersticial. A causa mais comum de DRC é a DM e a proteinúria é uma manifestação inicial comum de muitas causas de DRC (5). A proteinúria e a avaliação da TFG são os indicadores mais usados na avaliação da DRC, sendo a TFG usada no estadiamento desta, por ter um papel central na sua fisiopatologia. A DRC é essencialmente avaliada com base na creatinina sérica e nas equações que estimam a TFG a partir do valor de creatinina (1, 5).

**Tabela 1:** Estadiamento da DRC, segundo a TFG. Adaptado de (1).

Estádio	TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	≥90
2	60-89
3a	45-59
3b	30-44
4	15-29
5	<15

A progressão de DRC ocorre quando há uma diminuição da TFG igual ou superior a 25%, considerando-se uma rápida progressão de DRC quando há uma diminuição da TFG superior a 5mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano (1).

### 3. Como é avaliada a proteinúria na doença renal crónica?

A avaliação cuidadosa da proteinúria é importante e tem sido muito discutida, porque é um parâmetro da definição da DRC. Há várias formas de avaliação quantitativa de proteinúria, como em amostra de urina de 24 horas (24h), sendo o *gold standard* na avaliação de albuminúria, contudo inconveniente em termos práticos tanto para os doentes como para os profissionais de saúde (3). Pode ser ainda estimada através de colheita de urina pontual, onde se avalia a razão proteína/creatinina (RP/C) e a razão albumina/creatinina (RA/C), sendo estes parâmetros práticos e fáceis de interpretar, quando o valor de excreção de creatinina é de 1g/dia (2). A aplicação clínica da RP/C tem limitações porque não avalia a variação da proteinúria ao longo do dia (2, 4, 6). A proteinúria pode também ser medida através de *tira reagente* e métodos de precipitação e eletroforese, sendo o método *tira reagente* o mais usado (2).

**Tabela 2:** Relação entre categorias de albuminúria e proteinúria. Adaptado de (1).

Medida	Categorias		
	Normal a levemente aumentado	Moderadamente aumentado	Muito aumentado
Taxa de excreção de albumina (mg/24h)	<30	30-300	>300
Taxa de excreção de proteínas (mg/24h)	<150	150-500	>500
RA/C (mg/mmol)	<3	3-30	>30
(mg/g)	<30	30-300	>300
RP/C (mg/mmol)	<15	15-50	>50
(mg/g)	<150	150-500	>500
Proteínas na tira reagente	Negativo (-) a vestigial	Vestigial a (+)	(+) ou superior

Há estudos que mostram um valor preditivo semelhante entre albuminúria e proteinúria, como o *AusDiad Study* que comparou a RA/C com a RP/C numa população de larga escala, e concluiu que a excreção de albumina se correlacionava com a excreção de proteínas totais. Contudo é importante ter em atenção as causas de DRC em que há um grande componente proteico não albuminúrico (3, 7). Por outro lado, a RP/C foi um método mais sensível, estando mais correlacionada com a proteinúria medida em urina de 24h. As RP/C e RA/C podem ter melhor valor prognóstico porque se associam a medição de creatinina urinária, que também tem valor preditivo (8). Não existe um método que seja ótimo, no entanto, os resultados obtidos através das RA/C e RP/C parecem correlacionar-se com os valores obtidos com o método de urina de 24h em vários estudos (6).

As principais *guidelines* internacionais sugerem que se avalie a proteinúria na DRC inicialmente a partir de RA/C e RP/C (1, 9). Se se suspeitar de proteinúria não albuminúrica, deve-se efetuar testes de avaliação mais específicos (1).

## Desenvolvimento

### 1. Nefropatia e proteinúria: uma relação bidirecional

A proteinúria, mesmo isoladamente, está associada a progressão de DRC com consequente diminuição da TFG e pode resultar essencialmente de 3 mecanismos fisiopatológicos. Apenas dois destes serão abordados: alterações da barreira de filtração glomerular (BFG) e alterações na reabsorção tubular de albumina. A opção de abordar estes dois deve-se aos seus mecanismos fisiopatológicos serem essencialmente nefrológicos, ao passo que a proteinúria resultante do excesso de produção resulta de mecanismos mais complexos, frequentemente envolvendo discrasias plasmocitárias, o que sai do âmbito desta revisão.

#### 1.1. Alteração da barreira de filtração glomerular

A filtração glomerular é regulada essencialmente pelo gradiente da pressão hidrostática na parede do capilar glomerular e pela pressão oncótica no lúmen. A integridade da BFG depende das três camadas principais que a compõe: o endotélio fenestrado, glicocálice e células mesangiais; a membrana basal glomerular (MBG) e os podócitos, que formam entre si um diafragma “de fenda” (10). São ainda componentes importantes o espaço e a cápsula de *Bowman* (11). A BFG é seletiva segundo o tamanho e a carga (12). Habitualmente as proteínas com baixo peso molecular (<40 kD) são filtradas, enquanto as proteínas de elevado peso molecular (>100 kD) não atravessam a BFG (13). As proteínas com cargas aniônicas são repelidas, como é o caso da albumina, sendo o glicocálice endotelial e os podócitos os responsáveis por essa restrição.

As alterações no endotélio, a primeira linha da BFG, ainda não estão totalmente esclarecidas. As fenestrações endoteliais são maiores que a albumina por isso acredita-se que possam não ter papel na filtração (14). Por outro lado, há estudos em que o glicocálice parece funcionar como barreira de filtração (12). A importância do glicocálice tem sido mais mencionada nos últimos anos (12). Está associado ao início de albuminúria na diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) (15).

A MBG é composta por colagénio tipo IV, proteoglicanos, laminina e tem uma função estrutural importante. O colagénio tipo IV parece ter uma pequena contribuição na seletividade em relação ao tamanho e à carga na filtração glomerular (14). Os proteoglicanos são abundantes e responsáveis pela carga aniônica (14).

O diafragma podocitário é a estrutura mais complexa e parece ter o papel mais importante na filtração glomerular (12). Este contém várias proteínas com papel importante. A Nefrina é uma proteína que no rim, apenas é expressa nos podócitos, sendo que a sua inativação em ratos causa proteinúria maciça, ausência do diafragma podocitário e morte neonatal. As proteínas Neph1 e Neph2 estão estruturalmente relacionadas com a Nefrina, estando também presentes no diafragma, mas não interagem entre si. Em estudos realizados em ratos, uma deficiência de Neph1

induz a proteinúria, enquanto o papel de Neph2 e Neph3 é ainda desconhecido (10). A interação das várias proteínas é desconhecida, mas parecem formar uma estrutura com 40nm, o que faz com que o diafragma entre os podócitos seja um verdadeiro filtro dependente do tamanho (10). A podocina é também uma proteína relevante com importante efeito estrutural (15).

Há disfunção podocitária essencialmente por defeitos genéticos dos componentes do diafragma, deposição de proteínas anormais na MBG, por toxinas e por lesão imuno-mediada (16). Os podócitos são um alvo conhecido para a angiotensina II e esta induz lesão podocitária (17). Sabe-se também que a perda podocitária é uma marca de muitas glomerulopatias, nomeadamente da nefropatia diabética. As recentes evidências sobre a importância dos podócitos na proteinúria induzem a que esses possam ser um alvo terapêutico importante (14, 18).

Alterações em qualquer um dos componentes da barreira glomerular podem originar proteinúria glomerular, fazendo com que haja uma maior passagem de albumina e proteínas de alto peso molecular através da BFG (13).

## **1.2. Alteração na reabsorção tubular da albumina**

Após passar a BFG, mais de 99% das proteínas são reabsorvidas no túbulo proximal (19). A albumina é reabsorvida predominantemente por endocitose, sofrendo posteriormente degradação pelos lisossomas (20). Há duas glicoproteínas que têm papel importante na reabsorção da albumina: a megalina e a cubilina, que são recetores responsáveis pela reabsorção de grande parte das proteínas filtradas e outras substâncias (19). A megalina é uma proteína transmembranar da família de recetores de LDL que se liga à albumina e outras proteínas e atua através de fosforilação. A megalina facilita a internalização de cubilina, uma proteína que se liga à albumina, colesterol HDL, transferrina, cadeias leves de IgG e apolipoproteína A1 (13, 21). A albuminúria aumentou 6 vezes quando a cubilina estava ausente nas células tubulares epiteliais em ratos (22). A ativação de *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) inibe a reabsorção de albumina pelo complexo megalina-cubilina, mediado por endocitose, com diminuição da “afinidade da ligação” e diminuição da “internalização” (23).

Pode ocorrer proteinúria por diminuição da reabsorção tubular, em particular de proteínas de baixo peso molecular, devido a sobrecarga de proteínas no túbulo, com saturação dos mecanismos de reabsorção ou por lesão tóxica (13).

Deste modo, a proteinúria pode resultar tanto de disfunção da barreira glomerular como de alterações na reabsorção tubular.

### **1.3. Mecanismos de lesão renal associados à proteinúria**

O facto da presença de proteinúria fazer com que haja uma progressão mais rápida da DRC foi evidenciado, em vários estudos epidemiológicos, e têm sido estudados os possíveis mecanismos pelos quais isso pode ocorrer, essencialmente em modelos laboratoriais com animais (24). Há fundamentalmente duas vias de progressão que tentam mostrar de que forma a proteinúria está associada a progressão de DRC. Uma delas é a via “tubular”, que defende essencialmente que um aumento da quantidade de proteínas na urina leva a uma maior reabsorção pelos túbulos proximais, com desenvolvimento de processos inflamatórios e fibróticos tóxicos para as células. Por outro lado, há uma via “glomerular”, que defende que uma primeira lesão glomerular induz formação de crescentes glomerulares com invasão da junção glomérulo-tubular e consequente degeneração (25).

#### **1.3.1. Proteinúria glomerular**

A “via de progressão glomerular” foi estudada através da avaliação morfológica de várias doenças glomerulares com proteinúria. De um modo geral, ela propõe que o processo responsável pela causa de proteinúria nos glomérulos, seja ele inflamatório ou degenerativo, evolui com diminuição do número de podócitos e áreas com ruptura da MBG. Nessas áreas vai haver adesão de células epiteliais parietais com formação de pontes e crescentes celulares/fibrocelulares que vão invadir a junção glomérulo-tubular, resultando glomérulos atubulares e túbulos aglomerulares (11).

A lesão podocitária é uma causa frequente de lesão glomerular e a passagem excessiva de proteínas pela BFG pode também contribuir para uma disfunção podocitária, sendo depois difícil diferenciar se essa é uma disfunção primária ou secundária de proteinúria (14). Num estudo laboratorial, os glomérulos e os túbulos renais tinham capacidade de se adaptar a uma perda de podócitos inferior a 20%, sem progressão de lesão renal e da proteinúria, embora não houvesse uma recuperação do número de podócitos. Por outro lado, quando essa perda era superior a 40%, havia evolução para proteinúria persistente e glomerulosclerose progressiva, com formação de crescentes glomerulares e fibrose (16). Recentemente, um estudo expõe que a perda de albumina pela BFG pode levar a uma não regeneração dos podócitos. A albumina é o principal carregador de ácido retinóico que é essencial na diferenciação podocitária, o que faz com que o sequestro deste resulte numa diminuição da regeneração, com amplificação da população podocitária imatura (26).

Independentemente da etiologia, a proteinúria crónica de origem glomerular tem em comum a perda de seletividade da membrana glomerular, essencialmente à custa de lesão podocitária (24, 27). Sabe-se que a perda de seletividade da proteinúria e o seu tempo de duração prolongado são características importantes para o desenvolvimento de lesão tubulointersticial (13). Consegue ter-se uma perceção destes aspetos ao pensar-se na nefropatia por lesões mínimas, em que há uma grande excreção proteica, altamente seletiva e que responde bem a terapêutica

com corticoides, sendo que esta glomerulopatia não está associada ao desenvolvimento de lesão tubulointersticial (28).

### **1.3.2. Lesão tubulointersticial**

A lesão tubulointersticial (LTI) é um fator importante no desenvolvimento de DRC com proteinúria. Os mecanismos que podem estar presentes na doença glomerular (imunes, celulares, alterações hemodinâmicas) podem levar a LTI quer por aumentarem a passagem de proteínas pela BFG quer contribuindo com fatores pró-inflamatórios (27).

#### ***Extravio da filtração e oclusão tubular por cilindros***

A obstrução tubular por cilindros luminais e a obliteração da junção glomerulotubular pelas adesões dos tufo glomerulares são dois mecanismos indiretos de LTI (28).

O extravio da filtração pode ocorrer em glomérulos com crescentes glomerulares. Há uma acumulação do filtrado no espaço periglomerular e fora da cápsula de *Bowman* que no futuro resulta em glomerulosclerose. Foi proposto que este processo se expandiria para os túbulos proximais e interstício circundante, com separação das células tubulares das suas membranas basais e fibrose intersticial e atrofia tubular (29). Nas doenças com crescentes glomerulares, é também frequente a ocorrência de ruptura da cápsula de *Bowman*, o que permite uma passagem direta das proteínas do espaço de *Bowman* para o interstício tubular. Isto é evidenciado pelo facto de nas biópsias humanas de doentes com crescentes glomerulares, o interstício periglomerular mostrar inflamação mais severa (30).

Foi demonstrada a formação de cilindros proteicos concomitantemente com dilatação dos túbulos em rins com proteinúria maciça. Depois da formação dos cilindros ocorria obstrução tubular, ruptura da membrana basal tubular, com extravasamento do conteúdo presente nos túbulos e consequente inflamação e fibrose intersticial. Além disso, foi também associada a atrofia tubular (29).

#### ***Reação inflamatória intersticial e pró-fibrótica nas células tubulares proximais***

Vários estudos têm demonstrando mecanismos de toxicidade direta da proteinúria através de observações laboratoriais em animais. A grande maioria destes avalia alterações na reabsorção de albumina ao nível dos túbulos proximais, focando no facto de haver uma reabsorção tubular excessiva. Esta reabsorção tubular excessiva pode levar a ruptura do sistema lisossomal por sobrecarregamento, com depleção de energia, havendo alterações celulares que levam a extravasamento do seu conteúdo com reação inflamatória e fibrose subsequente (29).

O papel da albumina ser, por si só, um fator independente lesão renal é controverso. A albumina e os seus ligandos promovem a expressão de fatores inflamatórios pelas células tubulares proximais, aquando da reabsorção tubular (31, 32). A albumina ligada a ácidos gordos tem uma maior associação a LTI que apenas albumina, embora a reabsorção seja semelhante (33-

35). O *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ) é ativado pelo complexo albumina-ácidos gordos, resultando em alterações celulares apoptóticas (36). Além dos ácidos gordos, outras substâncias que se ligam à albumina estão associadas a citotoxicidade tubular, como fármacos e haptenos, o que faz com que a albumina atue como um transportador de fatores pro-inflamatórios (24, 37). Outras proteínas também ativam as células tubulares, sendo que estas o fazem por vários mecanismos complexos (29, 37).

Os fatores inflamatórios ativados na membrana basolateral podem ser: *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES), endotelina-1, fractalkine, interleucinas, nomeadamente interleucina-8, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), osteopontina e diferentes fatores de crescimento (31, 37-39). Estes recrutam monócitos e macrófagos intersticiais, células T e fatores promotores da fibrose (30, 40). As células T e macrófagos, aliados a diminuição de IL-10, estão associadas a suscetibilidade para fibrose intersticial (33). Os macrófagos estão associados a produção de fatores de crescimento promotores da fibrose, como o TGF- $\beta$  e *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), produtos vasoativos, como a endotelina-1 e angiotensina II, e de produtos que inibem a degradação da matriz como os inibidores das metaloproteinases da matriz (24).

O TGF- $\beta$  produzido na sua forma latente TGF- $\beta$ 1 é o principal mediador da fibrose intersticial renal (33). Além dos macrófagos, pode também ser sintetizado pelas células tubulares proximais e células mesangiais (19). O TGF- $\beta$ 1 mostrou aumentar essencialmente a secreção de colagénio tipo I (espaço intersticial) na membrana basolateral das células tubulares proximais. Ele induz a síntese e acumulação de matriz extracelular, através da proliferação e ativação de fibroblastos no interstício e da transição epitélio-mesenquimatosa (TEM), onde há uma estimulação e transformação de células intersticiais em miofibroblastos (19, 23, 24).

A endotelina-1 recruta macrófagos e estimula a proliferação de fibroblastos no interstício, também contribuindo para a TEM.(19) Também foi demonstrada a possível estimulação da TEM pelo fator de crescimento do fibroblasto, fator de crescimento do tecido conjuntivo e pela angiotensina II (41). A aquisição dos marcadores mesenquimatosos parece estar presente em várias doenças progressivas e a expressão desses marcadores correlaciona-se com o declínio da função renal (41). A TEM leva a que as células tubulares epiteliais percam as suas funções específicas, resultando numa diminuição da reabsorção tubular. Sendo assim, poderá haver agravamento da proteinúria, essencialmente pelo componente tubular.

O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) está também associado à produção de matriz extracelular (33). A angiotensina II, através dos recetores AP1 estimula as células tubulares a produzir e secretar TGF- $\beta$ , contribuindo para fibrose (19). Além disso, parece também desencadear ativação da cascata pró-fibrótica de citocinas, o que também contribui para fibrose intersticial e glomeruloesclerose. Esta é uma etapa importante onde atuam os anti-hipertensores inibidores do SRAA.

A ativação do *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) nas células tubulares proximais expostas a albumina parece ser um evento que leva também à ativação de genes de quimiocinas, potentes mediadores da inflamação através do recrutamento de leucócitos, nomeadamente macrófagos (30). A imunoexpressão tubular de NF- $\kappa$ B é significativamente maior com o aumento do grau de proteinúria na nefropatia de IgA, comparativamente à nefropatia de IgA não proteinúrica (42). Parece também haver uma maior expressão de NF- $\kappa$ B noutras glomerulopatias com proteinúria. O tratamento com IECAs parece suprimir a ativação de NF- $\kappa$ B e MCP-1, limitando a acumulação de células mononucleares, mas não reverte a fibrose já existente (24).

O aumento de concentração de proteínas na urina está associado à ativação do complemento pela via alterna, C3 e C5b-9 (28). Por outro lado, os fatores do complemento podem ser anormalmente filtrados aquando de lesão da BFG (24). A ativação do complemento pode ser responsável por LTI através de via citotóxica, pró-inflamatória e pró-fibrótica, sendo que tanto o complemento resultante de excesso de filtração, como o resultante da síntese nas células proximais resulta em mediação de lesão renal (24).

A apoptose tubular é um precursor de atrofia tubular, em que há uma maior taxa de apoptose das células tubulares renais comparativamente à sua proliferação. Vários estudos demonstraram mecanismos possíveis: expressão de Fas/FasL nas células tubulares proximais e distais e apoptose mediada por PPAR- $\gamma$ , induzida por macrófagos, já referida. Por outro lado, há também estudos que mostram haver uma proliferação em vez de apoptose (29).

Há outro fenómeno que pode ser importante no desenvolvimento de LTI. Esta está associada a perda de capilares peritubulares, resultando numa diminuição do fluxo e difusão de oxigénio para as células tubulares, o que leva a hipóxia tecidular (28). A hipóxia tubular pode agravar a insuficiência renal e desta forma, estes processos podem estar relacionados, e contribuir para um ciclo de progressão de DRC.

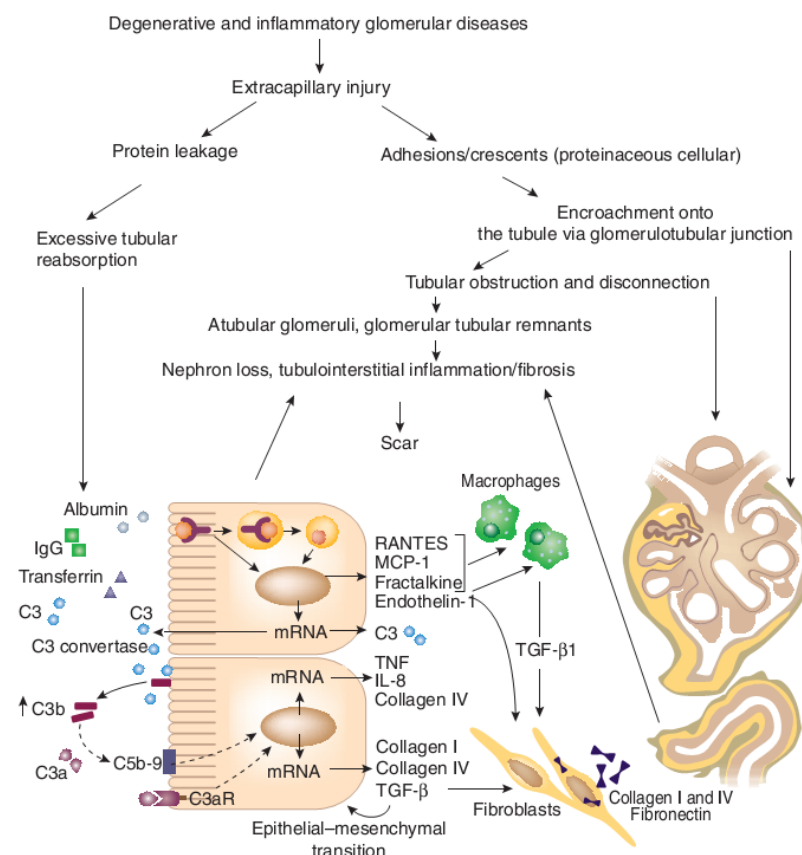
Em relação à LTI, há vários mecanismos que contribuem para a diminuição da TFG. A atrofia tubular e o aumento de fluido na mácula densa conduzem a uma diminuição da TFG por um mecanismo de feedback tubuloglomerular (27, 28). O desenvolvimento de fibrose tubulointersticial está associado a glomérulos atubulares com diminuição do número de nefrónios funcionantes, resultantes da apoptose das células tubulares renais. A diminuição do número de nefrónios funcionantes pode levar a uma sobrecarga dos remanescentes com mecanismos compensatórios. Por fim, a obliteração dos capilares pós-glomerulares leva a diminuição do fluxo sanguíneo renal com consequente isquemia (27, 28).

A LTI pode ser considerada o caminho final do desenvolvimento de DRC, seja qual for a sua etiologia. Provavelmente não haverá uma só forma de progressão de DRC, sendo que as várias teorias explicadas podem coexistir e talvez depender do tipo e do grau de proteinúria e doença



associada. Muitas vezes há uma falta de evidência destes mecanismos por não se conseguir fazer uma correlação perfeita entre o que é demonstrado *in vitro* e o que poderá ocorrer *in vivo*.

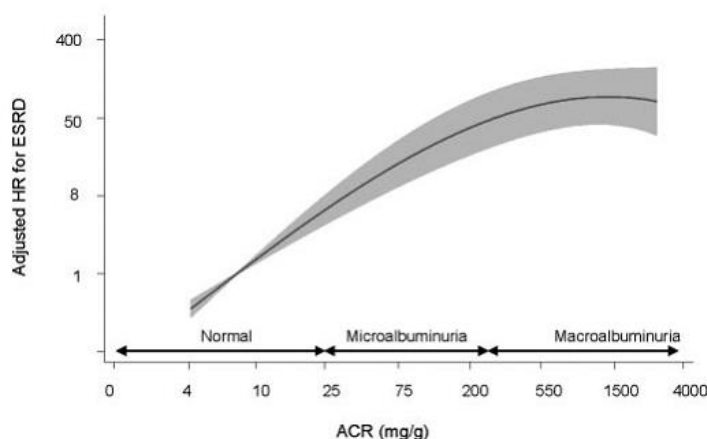
Resumindo, tanto a proteinúria de origem glomerular como a proteinúria resultante de alterações tubulares induzem a LTI, em consequência de múltiplos fatores, como a reabsorção excessiva e degradação de proteínas pelo sistema lisossomal, pelos efeitos diretos de produtos ligados à albumina ou através de efeitos secundários de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos. Quando o doente apresenta já lesão renal avançada, na biópsia é difícil identificar a causa inicial da lesão renal, porque poderá apresentar vários tipos de lesão em vários componentes do nefrónio. Se olharmos para a LTI de outro ponto de vista, isto é, apenas como lesão renal, sabe-se também que a proteinúria é uma das principais etiologias que leva a LTI. Assim, tendo em conta que há mecanismos primários que conduzem a proteinúria e que essa mesma proteinúria pode conduzir a progressão de lesão renal com aumento também da proteinúria, verifica-se que poderá existir uma relação bidirecional entre a proteinúria e a DRC, por vezes não se sabendo exatamente qual será o origem da proteinúria, se uma consequência direta da doença ou se uma manifestação da progressão da DRC. Está descrita uma melhor correlação da insuficiência renal com o grau de lesão túbulo intersticial do que com a o grau de lesão glomerular, já documentada em estudos desde há aproximadamente quarenta anos atrás.



**Figura 3:** Esquematização dos mecanismos de progressão de DRC a partir de proteinúria de etiologia glomerular (25).

## 2. Proteinúria como fator de risco de progressão da DRC

Tanto estudos epidemiológicos como ensaios clínicos mostram uma correlação entre proteinúria e progressão de DRC. Um estudo epidemiológico concluiu que a TGF e a albuminúria eram os preditores de risco mais fortes para desenvolvimento de DRCE5 conhecidos até à data, podendo estes ser complementares. Os indivíduos com microalbuminúria apresentaram um risco 13 vezes superior de DRCE5 e os com macroalbuminúria um risco 47,2 vezes superior (43). Este facto faz pensar que uma vez estabelecida a proteinúria, o risco de progressão de DRC é superior.



**Figura 4:** *Hazard Ratio (HR<sup>1</sup>)* (IC 95%) para DRCE5 associada à taxa de excreção de albumina na urina. A análise polinomial fracionária foi ajustada para idade, sexo e TFG. A referência (HR 1) foi definida para a mediana da RA/C (8,6 mg/g) (43).

Um estudo mostrou que o nível de proteinúria é um fator de risco independente para progressão para DRCE5. Analisaram 3 níveis de proteinúria para cada estágio de DRC e verificaram que dentro do mesmo estágio, a diminuição da TFG por ano era maior nos grupos com proteinúria mais elevada, o que corresponde a uma diminuição da função renal maior nos indivíduos com maior grau de proteinúria, independentemente do valor basal de TFG. Mostrou ainda que os resultados são semelhantes em indivíduos com e sem diabetes, homens e mulheres e com menos de 65 anos em comparação com os de mais de 65 anos (44).

Um estudo de uma população canadiana mostrou que nos indivíduos com TFG basal  $>60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, os que tinham proteinúria leve tinham um risco três vezes maior de duplicação do nível de creatinina sérica enquanto os que tinham proteinúria elevada apresentavam um risco dez vezes superior (45). Outro estudo concluiu que a macroalbuminúria é o melhor marcador de risco para identificar doentes em risco de diminuição progressiva da função renal. Este comparou vários marcadores de risco conhecidos de DRC e verificou que o grupo com macroalbuminúria tinha maior diminuição da função renal ( $-7,2$  ml/min/1.72m<sup>2</sup> da TFG) em comparação com o grupo controlo ( $-2,3$  ml/min/1.72m<sup>2</sup> da TFG), sendo o único dos grupos avaliados a ter uma redução tão acentuada da TFG (46). O *Darwin Region Urban Indigenous Australians* (DRUID

<sup>1</sup> Compara a incidência instantânea com que os eventos podem ocorrer em determinado grupo

*study*), concluiu também que a albuminúria pode ser um melhor marcador de prognóstico para DRCE5 que a diminuição da TFG (47).

Um estudo retrospectivo de uma população da mesma área geográfica canadiana já referida, que avaliou a TFG e a proteinúria de indivíduos com medições únicas e múltiplas, concluiu que, os graus de proteinúria mais elevados correspondiam a taxas mais altas de efeitos adversos, nomeadamente DRCE5, duplicação do nível de creatinina sérica e mortalidade (48). Outro estudo seguiu durante um período médio de 14 anos uma população indígena australiana e verificou que a proteinúria era preditiva de morte por causas renais (49).

Uma meta-análise concluiu também que o nível de proteinúria era um fator de risco para o desenvolvimento de DRCE5, sendo os resultados semelhantes em doentes com proteinúria avaliada através de RA/C, RP/C ou com *tira reagente* urinária (50). Outra meta-análise que avaliou indivíduos com DRC de várias etiologias com medições de proteinúria através de RA/C, RP/C e proteinúria por *tira reagente*, verificou que a taxa de incidência de DRCE5 era progressivamente maior para classes progressivamente mais baixas de TFG. Além disso, após ser ajustado para a TFG, os grupos com níveis mais altos de albuminúria, estavam associadas a um risco crescente de DRCE5 e a maior risco de mortalidade, embora a relação seja mais forte entre proteinúria e DRCE5. Valores oito vezes mais elevados de RA/C ou RP/C foram associados a um risco de mortalidade 40% superior e a um risco três vezes maior de DRCE5 (51). Outra meta-análise do mesmo grupo de trabalho avaliou 9 estudos com base na população geral e 8 estudos *cohorte* de alto risco e verificou que o risco de DRCE5 era crescente com o aumento do grau de albuminúria, seguindo um padrão logarítmico, na população geral como nos de alto risco. Em comparação com uma RA/C de 5 mg/g, as RA/C de 30, 300 e 1000 mg/g tinham um HR de DRCE5 de 4.87, 13.4 e 28.4, respetivamente. De forma semelhante à meta-análise anterior, esta meta-análise verificou que o risco de DRCE5 e de progressão de DRC era maior com a diminuição da TFG e com o aumento do grau de proteinúria, tanto nos *cohortes* da população geral como nos *cohortes* dos indivíduos de alto risco (52).

Os mecanismos pelos quais a proteinúria é fator de risco para DRC foram mostrados anteriormente e ainda não são completamente conhecidos. Revendo alguma literatura que relaciona a proteinúria com progressão de DRC, pode verificar-se que esta associação está presente tanto em grupos de alto risco como em grupos de baixo risco. Em especial, a proteinúria pode ser entendida como marcador de progressão para DRE5 tanto em doentes com nefropatia diabética, como não diabética. Muitos autores consideram que o estadiamento da DRC deve ter também em conta o nível de proteinúria, além da TFG na avaliação do seu valor prognóstico e que ela pode também ser entendida como um alvo a abordar na DRC. Este aspeto é já considerado nas novas orientações de classificação da DRC (1).

### 3. Abordagem terapêutica

A diminuição da proteinúria está fortemente associada a uma diminuição da progressão da DRC, sendo um alvo terapêutico. Verificou-se que quase todos os doentes com diabetes e DRC têm HTA (53). O mesmo se passa para os doentes com DRC de etiologia não diabética. O risco de nefropatia e doença cardiovascular em diabéticos, com intervenção precoce é o melhor método de tratamento da nefropatia diabética. Diferentemente da proteinúria, vista como uma manifestação de doença renal estabelecida, a albuminúria pode ser entendida como um indicador de disfunção vascular geral (54). Então, os objetivos terapêuticos perante albuminúria e proteinúria estabelecida podem ser entendidos de forma diferente. Contudo, essa discussão afasta-se um pouco do objetivo da revisão.

#### 3.1. Anti-hipertensores: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs), antagonistas canais de cálcio, antagonistas da aldosterona

A HTA é um fator de risco importante na progressão de DRC e também pode ser uma consequência desta. Os efeitos dos anti-hipertensores na redução de proteinúria estão bem estabelecidos e estão associados a diminuição da progressão de DRC (55). Esses devem-se essencialmente aos efeitos hemodinâmicos com redução da pressão intraglomerular. As recomendações atuais para os níveis alvo de tensão arterial (TA) são <140/90mmHg nos doentes com DRC e TA <130/80mmHg nos com DRC e proteinúria (1, 56). *Guidelines* mais antigas recomendavam TA <130/80mmHg, mesmo sem proteinúria (57) Os objetivos do tratamento são: diminuir a pressão arterial, o risco cardiovascular e a progressão da DRC.(55) A escolha do tratamento deve ser baseada na etiologia de DRC e no grau de proteinúria (58).

A incidência de eventos renais diminui à medida que a TA diminui para níveis inferiores aos recomendados. Além disso, a normalização da albuminúria é superior e aumenta à medida que aumenta o controlo da TA (59).

#### *Sistema renina angiotensina aldosterona*

Os fármacos que atuam no SRAA além de reduzir os valores de pressão arterial, diminuem também a proteinúria, e devem ser os anti-hipertensores a usar como primeira linha quando presente proteinúria. Relembrando que a angiotensina II aumenta a pressão intraglomerular e tem papel na fibrose intersticial e na glomeruloesclerose, é compreensível que os inibidores do SRAA vão ter efeito antiproteinúrico e renoprotetor, além de diminuírem a TA, variável que está intimamente ligada à proteinúria.

O ensaio clínico *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) comparou losartan com grupo placebo em doentes com DM2 e nefropatia

e verificou que o losartan oferecia melhor proteção renal, com diminuição da duplicação do nível de creatinina, de progressão para DRC e morte, verificando também que havia uma diminuição do nível de proteinúria, com uma redução média de 35% (60). Uma análise *post hoc* deste estudo fez uma estratificação e um ajuste de proteinúria como variável contínua e verificou que o risco para os *endpoints* analisados aumentava com o aumento do grau de proteinúria; o losartan diminuiu o risco de progressão para DRCE5 para todos os graus de proteinúria; e havia um efeito anti-proteinúrico pelo próprio losartan e não apenas pela diminuição da TA (61). Outros ensaios clínicos semelhantes foram realizados em populações de doentes com DRC e proteinúria, tanto em diabéticos como em não diabéticos, com um tempo de seguimento longo, e grande parte destes mostrou haver diminuição consistente da TA, da proteinúria e da progressão para DRC. Uma revisão destes ensaios clínicos pode ser encontrada nas seguintes referências: (55, 62, 63). Estes avaliaram tanto IECAs como ARAs, sendo que as duas subclasses de fármacos resultam em diminuição da TA, da proteinúria e da progressão da DRC.

No entanto, a eficácia comparável entre IECAs e ARAs tem sido posta em causa. Após 5 anos, a média de diferença na TFG foi de -17,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo tratado com telmisartan e -14,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo tratado com enalapril, num ensaio clínico que comparou os dois, o que consiste numa diferença comparável. Houve uma diminuição dos níveis de TA comparável entre os dois grupos e o nível de excreção de albumina não mostrou uma diferença significativa. Sendo assim, este estudo concluiu que o telmisartan tem um efeito semelhante na prevenção de progressão de DRC, quando medida através da TFG (64). O ensaio clínico *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint* (ONTARGET) concluiu que o telmisartan tem eficácia semelhante ao ramipril em todos os *endpoints*, sendo o telmisartan melhor tolerado, mas com maior incidência de hipotensão (65). A maioria dos estudos mostra que os IECAs e ARAs têm um efeito comparável na diminuição da proteinúria e diminuição da progressão para DRC.

Além dos efeitos hemodinâmicos, estes fármacos parecem também diminuir a proteinúria e a progressão da DRC através do bloqueio da angiotensina II que tem variadíssimos efeitos na progressão da DRC, já referidos anteriormente, em especial a nível dos podócitos e na fibrose intersticial (66).

É importante ter em conta que apesar de bons resultados, uma percentagem de DRC diabética e não diabética evolui para DRCE5, apesar de tratamento ótimo, na medida em que apesar de haver diminuição da proteinúria, há uma proteinúria residual com o tratamento através de inibidores do SRAA. Os possíveis mecanismos são a formação de angiotensina II não dependente da enzima de conversão da angiotensina e o fenómeno de escape da Enzima de Conversão da Angiotensina a longo prazo (67). Nesse sentido, tem-se tentado outras formas terapêuticas, que obtenham uma melhor inibição do SRAA, mostradas em seguida.

### ***Combinação de IECAs e ARAs, doses supramáximas de IECAs ou ARAs, Inibidores diretos da renina***

Uma meta-análise concluiu que a combinação de IECAs e ARAs resultava numa maior diminuição da proteinúria em comparação com os fármacos isolados. Contudo, grande parte dos estudos avaliados carecia de *endpoints* sólidos e significância estatística (68). Várias outras meta-análises concluíram que há diminuição da proteinúria com combinação dos dois tipos de fármacos, no entanto devem ser considerados os riscos e benefícios da combinação, nomeadamente hipercalémia, hipotensão e lesão renal aguda (67). No ensaio clínico ONTARGET, o número de doentes que apresentou duplicação do nível sérico de creatinina foi semelhante no grupo tratado com ramipril, telmisartan e com a combinação dos dois. A associação dos dois resultou numa maior incidência de efeitos adversos (hipotensão, síncope, hipercalémia e insuficiência renal) sem benefício adicional associado (65). Não está claro o papel da combinação de IECAs e ARAs na redução da proteinúria e diminuição da progressão para DRC. As *guidelines* da *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)* contraindicam o uso da combinação de dois inibidores do SRAA, embora tenham demonstrado diminuição da proteinúria (56).

Em relação às doses supramáximas de inibidores do SRAA, o estudo *Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)* em doentes com DM2 e o estudo *Supra Maximal Atacand Renal Trial (SMART)* em doentes não diabéticos mostraram uma maior redução de proteinúria com maiores doses de ARAs, sem alterações significativas da TA (69, 70). O aumento da dose de inibidores do SRAA tem-se revelado eficaz até agora, sem diminuição adicional da TA, contudo serão necessárias mais investigações com grandes populações e a longo prazo.

Além das terapêuticas referidas, recentemente tem sido estudado o aliscireno, o primeiro inibidor direto da renina administrado por via oral. O ensaio clínico *Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)* em doentes com DM2 e HTA mostrou redução de albuminúria adicional de 20%, quando o aliscireno foi usado em combinação com losartan durante 6 meses, apesar de não haver alterações significativas da TA e de não haver aumento significativo dos efeitos adversos (71). Dois estudos mais pequenos mostraram também redução da albuminúria em doentes com DM2, quando em comparação com placebo, sendo que um deles mostrou ainda maior redução quando associado ao irbesartan (redução de 71%) (66, 72). Por outro lado, o ensaio clínico multinacional *ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints (ALTITUDE)* em doentes com DM2 e DRC não mostrou benefício na combinação de aliscireno com um inibidor do SRAA em relação a diminuição de eventos cardiovasculares e renais, verificando que apesar de haver uma maior diminuição de RA/C no grupo tratado com aliscireno, esse mostrou uma proporção significativamente maior de hipercalémia (73). Uma meta-análise comparou a combinação de aliscireno com IECAs ou ARAs ao uso destes isoladamente e concluiu que o uso da combinação de aliscireno com IECAs ou ARAs resulta num

aumento do risco de hipercalémia (74). Até agora, alguns ensaios clínicos com aliscireno têm mostrado diminuição adicional da proteinúria, independentemente do nível de TA, contudo com aumento do risco de efeitos adversos, nomeadamente hipercalémia. As *guidelines* atuais contraindicam o uso de aliscireno em combinação com inibidores do SRAA (56).

### ***Antagonistas dos canais de cálcio***

Uma revisão sistemática incluindo 28 ensaios clínicos randomizados avaliou os efeitos dos antagonistas de canais de cálcio sobre eventos renais em doentes hipertensos com e sem diabetes, com a duração mínima de 6 meses. Foram incluídos estudos com antagonistas de canais de cálcio dihidropiridínicos (ACD) e não dihidropiridínicos (ACND) e o principal *endpoint* avaliado foi a percentagem de diferença de proteinúria a partir da proteinúria basal nos dois tipos de antagonistas dos canais de cálcio. Os dois subtipos diminuíram a TA sistólica e diastólica sem diferença significativa, tanto em doentes com diabetes como sem diabetes. Houve uma diferença de +2% na proteinúria nos ACD e de -30% nos ACND (IC 95%), havendo assim uma diferença de 32% entre as duas subclasses de antagonistas. Concluíram então que havia uma maior redução na proteinúria com os ACND, sem que tenham havido diferenças significativas de diminuição dos valores de TA (75). Depois desta revisão sistemática, vários estudos foram feitos para comparar os ACD com ACND e outros anti-hipertensores, tendo mostrado resultados controversos e equívocos sobre a diminuição de proteinúria e da progressão para DRC. Um desses, um ensaio clínico em doentes hipertensos com nefropatia diabética comparou a diminuição de albuminúria entre um grupo tratado com trandolapril/verapamil e benazepril/amlodipina e verificou que os dois grupos apresentavam diminuição de RA/C, sendo que o grupo tratado com trandopril/verapamil também mostrou diminuição de RP/C, embora estas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Além disso, não verificaram nenhuma associação entre a diminuição de TA e da RA/C (76). Assim, o papel dos antagonistas dos canais de cálcio continua a ser um assunto discutível em que os resultados têm sido divergentes.

Nos últimos anos, vários estudos japoneses têm demonstrado que novos antagonistas de canais de cálcio, como efonidipina, benidipina, azelnidipina e cilnidipina têm efeito na diminuição da proteinúria. A sua explicação reside no facto de os clássicos antagonistas dos canais de cálcio atuarem essencialmente nos canais de tipo L, que no rim, só existem na microcirculação pré-glomerular, o que resulta apenas na inibição da vasoconstrição de arteríolas aferentes, aumentando a pressão intraglomerular. Estes antagonistas que atuam essencialmente nos recetores do tipo L são tanto ACD como ACND. Por outro lado, os novos antagonistas, que além de atuarem nos recetores do tipo L, atuam também em recetores do tipo T e N, que além de induzir dilatação das arteríolas aferentes, resultam também em dilatação das arteríolas eferentes no rim, com diminuição da pressão intraglomerular e redução de proteinúria. Uma revisão japonesa concluiu que o uso de bloqueadores de canais de cálcio que bloqueiam os canais do tipo L podem

resultar em aumento da proteinúria e os resultados dependem de várias características, incluindo a doença renal de base e a diminuição da TA. Concluíram também que o uso de antagonistas que bloqueiam os canais do tipo T ou N resultam em diminuição da pressão intraglomerular e diminuem a progressão de DRC (77).

### ***Antagonistas da aldosterona***

Uma meta-análise verificou que a adição de um antagonista da aldosterona aos inibidores do SRAA (IECAs e ARAs) diminuiu significativamente a proteinúria, quando comparando apenas com esses agentes. Contudo, estava associado a diminuição acentuada da TA e hipercalémia (78). Outra meta-análise mostrou resultados idênticos (79). Os antagonistas da aldosterona quando adicionados a IECAs e ARAs têm mostrado melhores resultados, contudo é necessário ter em atenção os riscos dessa combinação, nomeadamente hipotensão e hipercalémia. *Guidelines* europeias contraindicam o uso de antagonistas da aldosterona na DRC, nomeadamente em combinação com inibidores do SRAA devido aos efeitos adversos já referidos (56).

### **3.2. Restrição de sódio e uso de diuréticos**

Nas *guidelines* da *National Kidney Foundation* e da *American Diabetes Association*, nos doentes com DRC, recomenda-se o consumo de 5-6 gr/dia de sódio, o equivalente a 100 mmol de sódio excretado por dia na urina (55, 57).

Níveis elevados de ingestão de sódio estão associados a uma maior probabilidade de progressão para DRCE5 em 500 indivíduos com DRC não diabética a fazer tratamento com ramipril, independentemente da TA. No mesmo grupo, níveis elevados de ingestão de sódio estavam também associados a uma menor diminuição da proteinúria durante a terapêutica. Uma relação sódio/creatinina da excreção urinária >200 mEq/g tinha um risco 2,4 maior de progressão para DRE5 em comparação com o grupo de 100-200 mEq/g e um risco de 3,3 superior a comparar com o grupo <100 mEq/g, o que corresponde a um aumento do risco de 1,61 (IC 95%) por cada aumento de 100 mEq sódio urinário. Quando ajustados para níveis de proteinúria, o risco de DRCE5 é de 1,38 para cada aumento de 100 mEq sódio (80).

Do mesmo modo, em doentes com DM2 tratados com ARAs, a incidência de eventos renais e cardiovasculares diminuiu com a diminuição da razão sódio/creatinina na urina de 24h (81). Assim, os resultados dos ARAs na diminuição de eventos renais e cardiovasculares são superiores nos doentes com DM2 com baixa ingestão de sódio.

No *Holland NEphrology Study* (HONEST) em doentes sem diabetes a receber tratamento com lisinopril, conduzido durante 6 semanas em 4 grupos, avaliou-se a combinação do lisinopril com baixa ingestão de sódio e com valsartan. A diminuição de proteinúria quando a baixa ingestão de sódio estava associada ao lisinopril (- 51%; IC 95%) foi superior àquela encontrada quando o



valsartan estava associado ao lisinopril (- 25%; IC 95%). Contudo, a combinação de lisinopril, valsartan e baixa ingestão de sódio não teve uma diminuição muito significativa da proteinúria (82).

A restrição de sódio pode potenciar o efeito dos inibidores do SRAA em doentes com DRC de etiologia diabética e não diabética, independentemente da TA.

Assim, quando não é possível manter um baixo nível de sódio na dieta, o tratamento com diuréticos poderá potenciar o efeito dos inibidores do SRAA no tratamento da DCR proteinúrica (55). Quando a HTA não for controlada com inibidor do SRAA, o primeiro fármaco a adicionar deve ser um diurético (83).

### 3.3. Vitamina D (paricalcitol e calcitriol)

Embora não esteja rotineiramente recomendado nas *guidelines*, muitas vezes pode usar-se vitamina D no tratamento da DRC proteinúrica.

Foram descritos vários mecanismos possíveis pelos quais a vitamina D, pela ativação dos recetores VDL, diminui a proteinúria. Parece haver um efeito direto nos podócitos pela ativação da nefrina, o que diminui a perda de proteínas pela MBG. Parece haver também uma ação anti-inflamatória, com diminuição da expressão de IL-6, MCP-1 e IL-8 nos podócitos e células tubulares proximais, uma ação anti-proliferativa e uma ação anti-fibrótica, com supressão de TGF- $\beta$ , diminuição da infiltração de macrófagos e diminuição da atividade de NF- $\kappa$ B. Outras alterações são também a supressão adicional da renina e diminuição da glomerulosclerose (84, 85).

Em 36 doentes com DRC de várias etiologias e ajustamento prévio de IECAs ou ARAs que fizeram tratamento com paricalcitol 1 $\mu$ g/dia durante 12 meses, houve uma diminuição global da proteinúria de 31,2%. O grupo com proteinúria basal superior a 3g/d apresentou uma menor diminuição do nível de proteinúria (- 29,1%) que o grupo com proteinúria basal inferior a 3g/d (- 40,1%), sendo que dentro deste grupo, o subgrupo com proteinúria basal entre 1-3g/d apresentou uma diminuição de proteinúria ao fim de 12 meses de 46%. Foi ainda verificado não haver diferença entre as diferentes etiologias de DRC e uma baixa incidência de hipercalcemia (8,3%) (86). O ensaio clínico multinacional *Vitamin D and Omega-3 (VITAL Trial)* em indivíduos com DM2, tratados também com IECAs e ARAs avaliou 3 grupos, um grupo placebo, 1 $\mu$ g e 2 $\mu$ g de paricalcitol por dia durante 24 semanas e verificou que a diminuição da RA/C e da albumina em urina de 24h era superior nos grupos com paricalcitol (-16% e -23% respetivamente) em comparação com o grupo placebo (-3% e -9% respetivamente). A proporção de doentes que mostrou uma diminuição superior a 15% foi maior no grupo a fazer tratamento com paricalcitol 2 $\mu$ g/dia (55%) em comparação com o grupo placebo (40%), mas a diferença entre o grupo 1 $\mu$ g de paricalcitol não foi estatisticamente significativa. Além disso, 30 e 60 dias após terminar o paricalcitol, nesses grupos, os níveis de proteinúria, TFG e TA voltaram ao seu basal, o que mostra

que os efeitos são reais e reversíveis (87). Uma revisão sistemática incluindo uma população superior a 2 milhões de indivíduos, mostrou haver uma redução média de proteinúria de 16% (-13 a -18%; IC 95%) a partir da proteinúria basal em comparação com os grupos controle (+ 6%; IC 95%). O ensaio clínico *Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity* (PRIMO) mostrou não haver uma diferença significativa na redução de proteinúria comparando as doses de 1µg e 2µg de paricalcitol. Nos grandes ensaios randomizados VITAL e PRIMO houve uma redução significativa, embora pequena da TFG em comparação com os valores basais (88).

Até agora foi avaliado o efeito da adição de análogos da vitamina D aos inibidores do SRAA no tratamento dos doentes com DRC e proteinúria, verificando-se uma redução adicional de proteinúria. Foi verificada uma diminuição da proteinúria, sem grandes efeitos na TFG e sem grandes efeitos colaterais, no entanto serão necessários mais estudos com nível de evidência suficiente no sentido de conhecer a dose necessária para diminuição de proteinúria, sem efeitos laterais significativos, nomeadamente hipercalcemia e calcificação vascular. Além disso, será também importante conhecer qual o efeito na TA, o que não é conhecido até agora. Isto é, seria importante verificar se a diminuição da proteinúria, por si só, leva a um melhor prognóstico da DRC.

## Conclusões

A proteinúria é um parâmetro importante na avaliação da DRC. Apesar de haver já algumas diretivas sobre os métodos de avaliação da excreção urinária de proteínas, talvez fosse importante uma maior uniformização global dos métodos a utilizar.

As alterações fisiopatológicas decorrentes da proteinúria expostas na maioria dos artigos podem ser resumidas como: alterações tubulointersticiais decorrentes da progressão da lesão glomerular e do efeito tóxico inflamatório e fibrótico, resultante da reabsorção tubular exagerada de proteínas. O papel da podocitopatia na associação entre proteinúria e progressão da lesão glomerular merece maior investigação, podendo se tornar um eventual alvo terapêutico, nomeadamente através do desenvolvimento de terapêutica regenerativa dos podócitos.

A presença de proteinúria é um indicador forte e independente de outros fatores de risco para além do seu papel etiopatogénico próprio para progressão de DRC. Estudos observacionais e meta-análises de ensaios clínicos randomizados mostram haver uma correlação entre o grau inicial de proteinúria, redução da proteinúria com a terapêutica e diminuição da progressão para DRC. Nos vários estudos analisados, é consistente a relação entre o aumento do grau de proteinúria e a diminuição da TFG, evidenciando que a proteinúria é marcador de progressão de DRC, tanto em doentes com nefropatia diabética como com nefropatia não diabética.

Na presença de DRC avançada com proteinúria estabelecida, o objetivo passa pelo controlo da TA com diminuição da proteinúria, redução da progressão para DRCE5 e do risco cardiovascular. A diminuição da proteinúria está intimamente ligada ao tratamento da HTA, nomeadamente através dos anti-hipertensores que atuam no SRAA. Recentemente têm sido estudadas várias estratégias alternativas, como a combinação de dois inibidores do SRAA, doses supramáximas dos mesmos, inibidores diretos da renina ou o uso de análogos de vitamina D, que se têm revelado promissoras na diminuição da proteinúria, embora associadas a maior incidência de efeitos adversos. Atualmente o uso da combinação de dois inibidores do SRAA, incluindo o aliscireno, é contraindicada. São necessários dados com maior nível de evidência sobre o benefício em relação ao risco de efeitos adversos destas novas estratégias terapêuticas. Outros anti-hipertensores podem ser usados, embora o seu efeito na diminuição da proteinúria e diminuição de progressão de DRC não esteja tão nitidamente estabelecido, destacando-se nestes os antagonistas de canais de cálcio.

No seguimento do mesmo, futuramente deve ser dada especial atenção à necessidade do desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas com o objetivo de diminuir a progressão de DRC e a proteinúria, na medida em que atualmente, apesar das estratégias em curso, há uma percentagem significativa de doentes que mantêm progressão da DRC com concomitante aumento na proteinúria.

Tendo em conta a fisiopatologia da progressão de DRC e realçando o papel dos fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, seria interessante perceber o papel de moduladores

inflamatórios no tratamento de DRC proteinúrica. Uma hipótese seria uma intervenção dirigida aos fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos mais importantes, como o TGF- $\beta$ , através de anticorpos específicos, de forma a minimizar efeitos indesejáveis de uma inibição mais sistémica. Seria também interessante perceber o papel eventual da inibição da reabsorção tubular no controlo da ativação inflamatória resultante. Outra hipótese seria utilizar análogos dos inibidores da apoptose, embora de difícil aplicação dada a necessária seletividade pelo tecido renal.

## Referências Bibliográficas

1. Foundation NK. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supplements*. 2013;3(1):1–163.
2. Viswanathan G, Upadhyay A. Assessment of Proteinuria. *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(4):243-8.
3. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DSJ, Deighan CJ. Comparison of Urinary Albumin and Urinary Total Protein as Predictors of Patient Outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(1):21-8.
4. Johnson DW. Global proteinuria guidelines: are we nearly there yet? *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2):89-95.
5. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
6. McIntyre NJ, Taal MW. How to measure proteinuria? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(6):600-3.
7. Robert CA, Esther MB, Paul ZZ, Steven JC. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2170-4.
8. Kestenbaum B, de Boer IH. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio: What's in a Number? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 August 1, 2010;21(8):1243-4.
9. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1-266.
10. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1387-401.
11. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases. Insights from animal models. *Kidney Int*. 2005;67(2):404-19.
12. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiological Reviews*. 2008 April 1, 2008;88(2):451-87.
13. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int*. 2003 03//print;63(3):809-25.
14. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nature reviews Nephrology*. 2009 08//;5(8):463-8.
15. Zhang A, Huang S. Progress in Pathogenesis of Proteinuria. *International Journal of Nephrology*. 2012;2012:14.
16. Guo J-K, Marlier A, Shi H, Shan A, Ardito TA, Du Z-P, et al. Increased Tubular Proliferation as an Adaptive Response to Glomerular Albuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 March 1, 2012;23(3):429-37.
17. Campbell KN, Raij L, Mundel P. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(1):3-7.
18. Mathieson PW. Proteinuria and Immunity — An Overstated Relationship? *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2492-4.
19. Petrović D, Stojimirović B. Proteinuria as a risk factor for the progression of chronic renal disease. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(7):552-8.
20. Tenten V, Menzel S, Kunter U, Sicking E-M, van Roeyen CRC, Sanden SK, et al. Albumin Is Recycled from the Primary Urine by Tubular Transcytosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 August 22, 2013.
21. Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(3):177-80.
22. Garg P, Rabelink T. Glomerular Proteinuria: A Complex Interplay Between Unique Players. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2011;18(4):233-42.
23. Gekle M, Knaus P, Nielsen R, Mildenerberger S, Freudinger R, Wohlfarth V, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 reduces megalin- and cubilin-mediated endocytosis of albumin in proximal-tubule-derived opossum kidney cells. *The Journal of Physiology*. 2003;552(2):471-81.
24. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 November 1, 2006;17(11):2974-84.
25. Christensen EI, Verroust PJ. Interstitial fibrosis: tubular hypothesis versus glomerular hypothesis. *Kidney Int*. 2008;74(10):1233-6.
26. Peired A, Angelotti ML, Ronconi E, la Marca G, Mazzinghi B, Sisti A, et al. Proteinuria Impairs Podocyte Regeneration by Sequestering Retinoic Acid. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 August 15, 2013.
27. Satirapoj B, Nast CC, Adler SG. Novel Insights into the Relationship Between Glomerular Pathology and Progressive Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2012;19(2):93-100.
28. Nangaku M. Mechanisms of Tubulointerstitial Injury in the Kidney: Final Common Pathways to End-stage Renal Failure. *Internal Medicine*. 2004;43(1):9-17.

29. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glasscock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int Suppl.* 2004 (92):S76-89.
30. Allison AE. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(2):277-81.
31. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int.* 2006;69(3):440-9.
32. Wolff NA, Abouhamed M, Verroust PJ, Thévenod F. Megalin-Dependent Internalization of Cadmium-Metallothionein and Cytotoxicity in Cultured Renal Proximal Tubule Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2006 August 1, 2006;318(2):782-91.
33. Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(3):289-300.
34. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int.* 2002 11/print;62(5):1628-37.
35. Thomas ME, Harris KPG, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overload proteinuria. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 2002;283(4):F640-F7.
36. Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ. Stimulation of Proximal Tubular Cell Apoptosis by Albumin-Bound Fatty Acids Mediated by Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\gamma$ . *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 January 1, 2003;14(1):17-27.
37. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger.* 2010 5/20;192(3):125-32.
38. Donadelli R, Zanchi C, Morigi M, Buelli S, Batani C, Tomasoni S, et al. Protein Overload Induces Fractalkine Upregulation in Proximal Tubular Cells through Nuclear Factor  $\kappa$ B- and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Pathways. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 October 1, 2003;14(10):2436-46.
39. Tang S, Leung JCK, Abe K, Chan KW, Chan LYY, Chan TM, et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 2003;111(4):515-27.
40. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplantation reviews (Orlando, Fla).* 2012;26(1):3-13.
41. Liu Y. New Insights into Epithelial-Mesenchymal Transition in Kidney Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010 February 1, 2010;21(2):212-22.
42. Danilewicz M, Wągrowka-Danilewicz M. Tubular NF- $\kappa$ B is overexpressed in proteinuric patients with IgA nephropathy. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012;50(1):93-8.
43. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and Albuminuria to Classify CKD Improves Prediction of ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009 May 1, 2009;20(5):1069-77.
44. Turin TC, James M, Ravani P, Tonelli M, Manns BJ, Quinn R, et al. Proteinuria and Rate of Change in Kidney Function in a Community-Based Population. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2013 July 5, 2013.
45. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423-9.
46. Nynke H, Dirk-Sjoerd K, Auke HB, Stephan JLB, Jack FMW, Dick De Z, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2582-90.
47. Maple-Brown L, Cunningham J, Hodge A, Weeramanthri T, Dunbar T, Lawton P, et al. High rates of albuminuria but not of low eGFR in Urban Indigenous Australians: the DRUID Study. *BMC Public Health.* 2011;11(1):346.
48. Bello A, Thompson S, Lloyd A, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Manns B, et al. Multiple Versus Single and Other Estimates of Baseline Proteinuria Status as Predictors of Adverse Outcomes in the General Population. *American Journal of Kidney Diseases.* 2012 3//;59(3):364-71.
49. Wang Z, Hoy WE. The predictive value of albuminuria for renal and nonrenal natural deaths over 14 years follow-up in a remote aboriginal community. *Clinical Kidney Journal.* 2012 December 1, 2012;5(6):519-25.
50. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of Proteinuria: CKD Progression and Cardiovascular Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2011;18(4):258-66.
51. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-40.
52. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104.

53. McGovern A, Rusholme B, Jones S, van Vlymen J, Liyanage H, Gallagher H, et al. Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study. *BMC Nephrology*. 2013;14(1):198.
54. Ritz E. Albuminuria and Vascular Damage — The Vicious Twins. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(23):2349-52.
55. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive Therapy in the Presence of Proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 1//;49(1):12-26.
56. Members ATF, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013 June 14, 2013.
57. Foundation NK. KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease 2004 [citado em 2014 10/02]. Disponível em: [www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bp/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/index.htm).
58. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation[quest]. *Kidney Int*. 2014;85(3):536-46.
59. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood Pressure Targets Recommended by Guidelines and Incidence of Cardiovascular and Renal Events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011 October 18, 2011;124(16):1727-36.
60. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):861-9.
61. Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Ramjit D, Dickson TZ, Gleim GW, et al. Importance of Baseline Distribution of Proteinuria in Renal Outcomes Trials: Lessons from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 June 1, 2005;16(6):1775-80.
62. Vivian E, Mannebach C. Therapeutic approaches to slowing the progression of diabetic nephropathy - is less best? *Drugs Context*. 2013;2013:212249.
63. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and Treatment of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 December 1, 2012;23(12):1917-28.
64. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(19):1952-61.
65. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(15):1547-59.
66. Siragy HM, Carey RM. Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2010;31(6):541-50.
67. Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Antihypertensive Treatment and Renal Protection: the role of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013;20(4):273-82.
68. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(1):30-48.
69. Burgess E MN, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S, et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):893-900.
70. Hollenberg NK, Parving H-H, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25(9):1921-6.
71. Leoncini G, Viazzi F, Pontremoli R. Chronic Kidney Disease and Albuminuria in Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(5):335-41.
72. Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CDA, Schalkwijk C, et al. Renal Effects of Aliskiren Compared With and in Combination With Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes, Hypertension, and Albuminuria. *Diabetes Care*. 2009 October 1, 2009;32(10):1873-9.
73. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(23):2204-13.
74. Ziv H, Cameron G, Ron W, Chaim B, Jeff P, David J, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344.
75. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. 2004 06//print;65(6):1991-2002.

76. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of Calcium Channel Blockers on Proteinuria in Patients With Diabetic Nephropathy. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(10):761-9.
77. Hayashi K, Homma K, Wakino S, Tokuyama H, Sugano N, Saruta T, et al. T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection. *Keio J Med*. 2010;59(3):84-95.
78. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 March 1, 2009;4(3):542-51.
79. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):199-211.
80. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 January 1, 2012;23(1):165-73.
81. Heerspink HJL, Holtkamp FA, Parving H-H, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012 08//print;82(3):330-7.
82. Maartje CJS, Femke W, Marc HH, Arend-Jan W, Wilbert MTJ, Hidde JLH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343.
83. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
84. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 //;376(9752):1543-51.
85. Pérez-Gómez MV, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares V. Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrologia*. 2013;33(5):716-26.
86. de Lorenzo A, Salanova L, Bomback AS, Moya M, Coronel F, Bernis C, et al. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2013;33(5):709-15.
87. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 376(9752):1543-51.
88. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJA. Active Vitamin D Treatment for Reduction of Residual Proteinuria: A Systematic Review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 November 1, 2013;24(11):1863-71.